

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tasmar 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tolcaponum.

Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tasmar 100 mg je světle žlutá, šestihranná, bikonvexní potahovaná tableta. S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „100“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

Vzhledem k tomu, že přípravek Tasmar musí být užíván pouze v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou, je informace pro předepisování těchto přípravků s levodopou také platná v případě jejich společného podávání s přípravkem Tasmar.

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tasmar je indikován v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi, kteří neodpovídají na léčbu levodopou nebo netolerují ostatní inhibitory COMT (viz 5.1). S ohledem na riziko možného akutního fatálního poškození jater, nelze Tasmar zvažovat jako lék první volby do kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa (viz 4.4 a 4.8). Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky výrazně příznivý účinek léčby, je nutné Tasmar vysadit.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku Tasmar je omezeno na lékařský předpis a sledování lékařem, který má zkušenosti s léčbou pokročilého stádia Parkinsonovy nemoci.

#### *Dávkování*

Doporučená dávka přípravku Tasmar je 100 mg třikrát denně, vždy jako doplněk k podání kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa. Pouze ve výjimečných případech, pokud předpokládané zvýšení klinického účinku převáží nad zvýšeným rizikem jaterních reakcí je možné zvýšit dávkování na 200 mg třikrát denně (viz 4.4 a 4.8). Pokud u pacienta nedochází k výraznému klinickému zlepšení onemocnění do 3 týdnů od počátku léčby, je nutné (bez ohledu na výši dávky) Tasmar vysadit. Maximální léčebnou dávku 200 mg třikrát denně není možné překročit, neboť u vyšších dávek nebylo prokázáno další zlepšení účinku.

Jaterní funkce by měly být vyšetřeny před zahájením léčby přípravkem Tasmar a poté pravidelně sledovány každé dva týdny během prvního roku léčby, každé 4 týdny v průběhu dalších 6 měsíců a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být stanoveny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté následně opakovány podle výše uvedeného časového harmonogramu (viz 4.4 a 4.8).

Léčba přípravkem Tamar by měla být také přerušena jestliže ALT (alaninamimotransferáza) a/nebo AST (aspartátaminotransferáza) překročí horní limity normálu nebo jestliže symptomy nebo příznaky naznačují náhlý výskyt hepatálního selhání (viz 4.4)

### **Úprava dávkování levodopy v průběhu léčby Tasmarem:**

Protože Tasmar snižuje míru odbourávání levodopy v těle, může při zahájení léčby Tasmarem dojít k rozvoji nežádoucích účinků způsobených zvýšenou koncentrací levodopy. V klinických studiích bylo nutné u více než 70 % pacientů snížit denní dávku levodopy, pokud jejich denní dávka levodopy byla >600 mg nebo pokud měli před zahájením léčby středně těžké nebo těžké dyskineze.

U pacientů vyžadujících snížení denní dávky levodopy, představovalo toto snížení asi 30 % celodenní dávky levodopy. Při zahajování léčby Tasmarem by měli být všichni pacienti informováni o příznacích vysoké hladiny levodopy a potřebných léčebných opatřeních v případě výskytu těchto příznaků.

### **Úprava dávkování levodopy při vysazení Tasmaru:**

Úprava dávkování levodopy po vysazení Tasmaru: Následující doporučení vycházejí z farmakologických poznatků a nebyla hodnocena v klinických studiích. Při vysazení Tasmaru v důsledku nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy by nemělo být nutné snižovat dávkování levodopy. Při vysazení Tasmaru z jiných důvodů než nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy může být nutné zvýšit dávkování levodopy na dávky stejné nebo vyšší než daný pacient užíval před zahájením léčby Tasmarem, především u pacientů, u kterých se po nasazení Tasmaru dávka levodopy výrazně snižovala. Ve všech případech je nutné pacienty sledovat a poučit o příznacích nedostatku levodopy a příslušných léčebných opatřeních v případě jejich výskytu. Úprava dávky levodopy je s největší pravděpodobností nutná do 1- 2 dnů po vysazení Tasmaru.

*Pacienti se zhoršenými ledvinnými funkcemi (viz 5.2):* Žádná úprava dávkování není doporučována u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvinných funkcí, (clearance kreatininu 30 ml/min nebo vyšší).

*Pacienti s onemocněním jater (viz 4.3):* Tasmar je u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými jaterními enzymy kontraindikován.

*Starší pacienti:* Pro starší pacienty není doporučena žádná úprava dávkování.

*Děti:* Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje, neměl by být přípravek Tasmar podáván dětem. Možné užití tolkaponu u dětských pacientů není popsáno.

#### *Způsob podávání*

Tasmar se užívá perorálně třikrát denně. První denní dávka Tasmaru by se měla užít spolu s první denní dávkou levodopy a další dávky přípravku by měly být podávány přibližně za 6 a 12 hodin. Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz 5.2).

Tablety Tasmaru jsou potahované a měly by se polykat celé, protože tolkapon má hořkou chuť.

Tasmar může být kombinován se všemi lékovými formami levodopy/benserazidu i levodopy/karbidopy (viz také 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Tasmar je kontraindikován u pacientů v následujících případech:

- Doložená diagnóza onemocnění jater nebo zvýšené jaterní enzymy
- Těžké dyskineze
- Anamnéza komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo netraumatické rhabdomyolýzy nebo hypertermie.
- Přecitlivělost na tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku.
- Feochromocytom

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Léčbu přípravkem Tasmar mohou zahajovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Parkinsonovy nemoci a kteří dokáží správně posoudit poměr rizika a přínosu léčby. Tasmar lze předepsat až po důkladném předání informací a poučení pacienta o rizicích léčby.

Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky přesvědčivě příznivý účinek léčby, měl by být Tasmar vysazen bez ohledu na dávku.

##### Poškození jater:

S ohledem na riziko vzácného, ale potenciálně fatálního akutního poškození jater, je přípravek Tasmar indikován výhradně k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s hybnými fluktuacemi, reagujícími na levodopu, kteří selhávají při použití jiných inhibitorů COMT nebo je nesnášejí. Pravidelné sledování jaterních testů nedokáže spolehlivě předpovědět rozvoj fulminantní hepatitidy. Nicméně obecně se předpokládá, že včasné zjištění jaterního poškození vyvolaného podávaným přípravkem společně s jeho okamžitým vysazením zvyšuje pravděpodobnost zotavení. K poškození jater dochází nejčastěji od dokončeného prvního měsíce léčby a před dokončením 6 měsíců léčby Tasmarem. Pozdější nástup hepatitidy po osmnácti měsících léčby byl hlášen jen vzácně.

Zde je nutné také upozornit, že vyšší riziko poškození jater je u žen (viz 4.8)

**Před zahájením léčby:** Tasmar by neměl být předepsán pacientům s abnormálními jaterními testy nebo projevy poruchy funkce jater. Při předepisování Tasmaru by pacient měl být poučen o možných známkách a symptomech, které mohou být příznakem poškození jater, a o nutnosti okamžitě informovat lékaře.

**V průběhu léčby:** Jaterní funkce by měly být sledovány během prvního roku léčby pravidelně každé dva týdny, dalších 6 měsíců každé 4 týdny a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být vyšetřeny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté znovu zahájeno ve výše uvedených časových intervalech. Léčba by měla být okamžitě přerušena, pokud hodnota ALT a/nebo AST překročí horní hranici normy nebo pokud se objeví příznaky a známky možného jaterního selhání (přetrvávající nevolnost, únava, letargie, anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění a bolestivost v pravém podžebří).

**Při ukončení léčby:** Pacienti, u kterých se v průběhu léčby Tasmarem objevily známky akutního poškození jater a ukončili léčbu, mají při opětovném nasazení přípravku Tasmar zvýšené riziko poškození jater. Proto se u takových pacientů obvykle opětovné nasazení přípravku Tasmar nezvažuje.

##### Neuroleptický maligní syndrom (NMS):

U pacientů s Parkinsonovou nemocí se NMS objevuje obvykle při vysazení léků zesilujících účinek dopaminergní medikace. Proto při rozvoji těchto příznaků po snížení dávky Tasmaru nebo jeho vysazení musí lékař zvažovat zvýšení dávky levodopy pro pacienta (viz 4.2).

Při léčbě Tasmarem se objevily ojedinělé případy odpovídající NMS. Příznaky se rozvinuly během léčby Tasmarem nebo krátce po jeho vysazení. NMS (neuroleptický maligní syndrom) se obvykle projevuje motorickými příznaky (rigiditou, myoklonem a tremorem), změnami duševního stavu (agitace, zmatenost, stupor a koma), zvýšenou teplotou, autonomní dysfunkcí (kolísavý krevní tlak, tachykardie) a zvýšenou koncentrací kreatinfosfokinázy v séru (CPK) v důsledku myolýzy. Diagnózu NMS je nutné zvažovat i v případech, kdy nejsou vyjádřeny všechny z výše uvedených projevů. V případě této diagnózy by měl být Tamar okamžitě vysazen a pacient by měl být pečlivě sledován.

**Před zahájením léčby:** Pro snížení rizika NMS by neměl být předepisován Tasmar pacientům s těžkými dyskinezemi nebo anamnézou NMS včetně rhabdomyolýzy nebo hypertermií (viz 4.3).

**Vyšší riziko rozvoje NMS může být u pacientů léčených kombinací léků působících na různé metabolické cesty v CNS (např. antidepresiva, neuroleptika, anticholinergika).**

*Dyskineze, nauzea a další nežádoucí účinky spojené s užíváním levodopy:* Pacienti mohou mít zvýšené nežádoucí účinky spojené s levodopou. Tyto nežádoucí účinky se většinou zmírní snížením denní dávky levodopy (viz 4.2).

*Průjem:* V klinických studiích byl zaznamenán výskyt průjmu u 16 % resp. 18 % pacientů užívajících Tasmар 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně, ve srovnání s 8 % pacientů užívajících placebo. Průjem spojený s podáváním přípravku Tasmар nastal obvykle během 2. až 4. měsíce po zahájení léčby. U 5 % respektive 6 % pacientů užívajících Tasmар 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně byl průjem důvodem k vystoupení ze studie, ve srovnání s 1 % pacientů užívajících placebo.

*Interakce s benserazidem:* Z důvodu interakce mezi vysokou dávkou benserazidu a tolkaponem (mající za následek zvýšení koncentrace benserazidu) by měl ošetřující lékař, dokud nebude k dispozici více zkušeností, sledovat výskyt případných na dávce závislých nežádoucích účinků (viz 4.5.)

*Inhibitory MAO:* Tasmар nesmí být podáván společně s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (např. fenelzin, tranylcipromin). Protože kombinace inhibitorů MAO-A a MAO-B je ekvivalentní neselektivním MAO inhibitorům, tyto by neměly být podávány současně s Tasmarem a přípravky obsahujícími levodupu (viz také 4.5). Selektivní MAO-B inhibitory nesmí být podávány ve vyšších než doporučených dávkách (např. selegilin 10 mg/den) v případě současného podávání s Tasmarem.

*Warfarin:* Vzhledem k omezenému množství informací o kombinaci warfarinu a tolkaponu by v případě jejich společného podávání měly být sledovány ukazatele koagulace.

*Laktózová intolerance:* Každá tableta obsahuje 7,5 mg laktózy, toto množství pravděpodobně není dostatečné k vyvolání symptomů laktózové intolerance.

Pacienti s vzácnými dědičnými problémy laktózové nesnášenlivosti, Lapp laktózového deficitu nebo malabsorpci glukózy- galaktózy nesmí užívat tento přípravek.

*Zvláštní skupiny pacientů:* U pacientů s těžkými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutná zvýšená opatrnost při užívání přípravku. Nejsou k dispozici informace o snášenlivosti přípravku Tasmар u této skupiny pacientů (viz 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Nejčastějšími z těchto nežádoucích účinků jsou zvýšená dyskineze, nauzea, zvracení, bolesti v oblasti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Levodopa bývá spojována s ospalostí a epizodami náhlé somnolence. Nečekaný nástup spánku během denních aktivit, v některých případech nevědomý nebo bez varovných příznaků, byl hlášen v ojedinělých případech. O možnosti těchto stavů musí být pacienti informováni a musí jim být doporučena zvýšená pozornost, pokud řídí nebo obsluhují stroje během léčby levodopou. Pacienti, u kterých se již somnolence a/nebo epizody náhlého spánku vyskytly nesmí řídit nebo obsluhovat stroje. V těchto případech může být rovněž zvažena možnost snížení dávky levodopy.

*Vazba na bílkoviny:* Ačkoli se tolkapon intenzivně váže na bílkoviny, studie *in vitro* prokázaly, že tolkapon v terapeutických koncentracích nevytěšňuje warfarin, tolbutamid, digitoxin a fenytoin z jejich vazebných míst na bílkovinách.

*Katecholáty a další přípravky metabolizované katechol-O-methyltransferázou (COMT):* Tolkapon by mohl ovlivnit farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT. Nebyly pozorovány žádné

účinky na farmakokinetiku karbidopy, která je substrátem pro COMT. Byla pozorována interakce s benserazidem, která by mohla vést ke zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktivního metabolitu. Velikost účinku byla závislá na dávce benserazidu. Plazmatické koncentrace benserazidu zjištěné po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-25 mg/levodopa byly ještě v rozmezí hodnot zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Na druhé straně po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-50 mg/levodopa by mohly být plazmatické koncentrace benserazidu zvýšeny nad úroveň koncentrací obvykle zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Působení tolkaponu na farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT jako jsou  $\alpha$ -methyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin a isoprenalin nebylo hodnoceno. Ošetřující lékař by se měl soustředit na možný výskyt nežádoucích účinků způsobených předpokládaným zvýšením plazmatických hladin těchto léků při jejich kombinaci s přípravkem Tasmar.

*Působení tolkaponu na metabolismus jiných přípravků:* Vzhledem ke své afinitě k cytochromu *CYP2C9* prokázané *in vitro*, může tolkapon interferovat s léky, jejichž clearance je závislá na této metabolické cestě, například tolbutamid a warfarin. V interakční studii tolkapon neměnil farmakokinetiku tolbutamidu. Klinicky významné interakce na cytochromu *CYP2C9* jsou proto velmi málo pravděpodobné.

Protože je v současné době pouze omezené množství informací o interakcích tolkaponu a warfarinu, je nutno monitorovat koagulační parametry, pokud jsou tyto dvě látky podávány společně.

Tolkapon nemění farmakokinetiku desipraminu i přes to, že u obou látek je glukuronidace hlavní metabolickou cestou.

*Léky zvyšující hladiny katecholaminů:* Protože tolkapon interferuje s metabolismem katecholaminů, interakce s jinými přípravky ovlivňujícími jejich hladiny jsou teoreticky možné.

Tolkapon neovlivňuje klidové ani zátěžové působení nepřímého sympatomimetika efedrinu na hemodynamické parametry nebo plazmatické hladiny katecholaminů. Protože tolkapon neovlivňuje snášenlivost efedrinu, obě tyto látky mohou být podávány současně.

Při současném podání přípravku Tasmar s kombinací levodopa/karbidopa a desipraminem nebyly zaznamenány signifikantní změny krevního tlaku, tepové frekvence ani plazmatických koncentrací desipraminu. Celkově došlo pouze k malému nárůstu počtu nežádoucích účinků. Zaznamenané nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům každého jednotlivého přípravku, pokud je podáván samostatně. Proto by silné inhibitory vychytávání noradrenalinu jako jsou desipramin, maprotilin nebo venlafaxin měly být podávány spolu s přípravkem Tasmar a přípravky obsahujícími levodopu pacientům s Parkinsonovou nemocí pouze se zvýšenou pozorností.

V klinických studiích, u pacientů užívajících Tasmar a přípravky obsahující levodopu, byl hlášen podobný výskyt nežádoucích účinků jako u pacientů, kterým byl současně podáván i selegilin (inhibitor MAO-B).

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

***Těhotenství:*** U potkanů a králíků byla po podání tolkaponu pozorována embryofetální toxicita (viz 5.3). Možné riziko u lidí není známo.

Nejsou žádné zkušenosti z klinických studií s podáváním tolkaponu těhotným ženám. Proto by měl být Tasmar v těhotenství podán pouze v případě, že potenciální prospěch převáží možné riziko pro plod.

***Kojení:*** Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno pronikání tolkaponu do mateřského mléka.

Bezpečnost tolkaponu u kojenců není známa, proto by ženy léčené přípravkem Tasmar neměly kojit.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků Tasmaru na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V klinických studiích nebylo u pacientů léčených přípravkem Tasmar zaznamenáno ovlivnění schopností řídit automobil a ovládat stroje. Pacienti by však měli být upozorněni, že samotné symptomy Parkinsonovy nemoci mohou ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Pacienti léčení levodopou, u kterých se vyskytuje somnolence a/nebo epizody náhlého spánku musí být informováni o nutnosti upustit od řízení motorových vozidel nebo zapojení se do aktivit, během kterých zhoršení pozornosti může je nebo jejich okolí vystavit riziku vážných zranění nebo smrti (např. ovládaní strojů), a to až do doby, dokud takovéto opakované epizody a somnolence neustoupí ( viz také odstavec 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejběžnějšími nežádoucími účinky zaznamenanými u pacientů léčených přípravkem Tasmar, které se vyskytovaly častěji než u pacientů na placebo, jsou uvedeny v následující tabulce. Tasmar jako inhibitor COMT prokazatelně zvyšuje biologickou dostupnost souběžně podané levodopy. Následkem toho dochází ke zvýšené dopaminergní stimulaci a dopaminergním nežádoucím účinkům, které se vyskytují i u dalších inhibitorů COMT. Mezi ně nejčastěji patří zvýšené dyskinezy, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace. Jediným nežádoucím účinkem, který měl za následek předčasné ukončení léčby přípravkem Tasmar v klinických studiích, byl průjem (viz 4.4).

Zvýšení na více než trojnásobek horního limitu normálních (ULN) hodnot alaninaminotransferázy (ALT) se vyskytlo u 1 % pacientů léčených třikrát denně 100 mg přípravku Tasmar a u 3 % pacientů léčených třikrát denně 200 mg přípravku Tasmar. Zvýšení bylo přibližně dvakrát častěji u žen než u mužů. Ke zvýšení došlo obvykle mezi 6. až 12. týdnem po zahájení léčby a nebylo spojeno s klinickými příznaky. U přibližně poloviny případů se hladiny transamináz spontánně vrátily k bazálním hodnotám bez přerušení terapie přípravkem Tasmar. Ve zbývajících případech došlo k návratu hladin transamináz k výchozím hodnotám po přerušení terapie přípravkem Tasmar.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy těžkého poškození jater včetně smrtelných případů (viz 4.4).

V několika ojedinělých případech se po snížení dávky nebo úplném vysazení přípravku Tasmar a nebo po vysazení Tasmaru a současném snížení dávky ostatních současně podávaných dopaminergních přípravků vyskytl komplex symptomů neuroleptického maligního syndromu (viz 4.4). U malého počtu pacientů byla hlášena rhabdomyolýza v důsledku těžké dyskinezy nebo NMS.

*Změna barvy moče:* Tolcapon a jeho metabolity jsou žluté a mohou způsobit neškodné intenzivnější zbarvení moče pacienta.

Zkušenosti s přípravkem Tasmar získané v paralelních, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí jsou vyjádřeny v následující tabulce, která obsahuje seznam nežádoucích reakcí s potenciálním vztahem k podávání přípravku Tasmar:

Souhrn nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar, s hrubou četností výskytu v placebem kontrolovaných studiích fáze III:

Třídy orgánových systémů	Výskyt*	Nežádoucí účinky	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolkapon 3x denně N=296 (%)	200 mg Tolkapon 3x denně N=298 (%)
Gastrointestinální poruchy	Velmi častý	Nevolnost	17,8	30,4	34,9
		Anorexie	12,8	18,9	22,8
		Průjem	7,7	15,5	18,1
	Častý	Zvracení	3,7	8,4	9,7
		Zácpa	5,0	6,4	8,4
		Xerostomie	2,3	4,7	6,4
		Břišní bolesti	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Častý	Bolesti na prsou	1,3	3,4	1,0
Infekční a parazitární onemocnění	Častý	Infekce horních cest dýchacích	3,4	4,7	7,4
Poruchy nervového systému	Velmi častý	Dyskineze	19,8	41,9	51,3
		Dystonie	17,1	18,6	22,1
		Bolesti hlavy	7,4	9,8	11,4
		Závratě	9,7	13,2	6,4
	Častý	Hypokinéza	0,7	0,7	2,7
Psychiatrické poruchy	Velmi častý	Poruchy spánku	18,1	23,6	24,8
		Přílišné snění	17,1	21,3	16,4
		Somnolence	13,4	17,9	14,4
		Zmatenost	8,7	10,5	10,4
		Halucinace	5,4	8,4	10,4
Poruchy ledvin a močových cest	Častý	Zbarvení moči	0,7	2,4	7,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Častý	Influenza	1,7	3,0	4,0
Poruchy kůže a podkoží	Častý	Zvýšené pocení	2,3	4,4	7,4
Cévní poruchy	Velmi častý	Ortostatické potíže	13,8	16,6	16,8
	Častý	Synkopa	2,7	4,1	5,0

\* Velmi častý (>1/10); častý (>1/100 <1/10); méně častý (>1/1.000 <1/100); vzácný (1/10.000 <1/1.000); velmi vzácný (<1/10.000)

#### 4.9 Předávkování

V ojedinělých případech bylo hlášeno náhodné nebo úmyslné předávkování tabletami s tolkaponem. Klinické okolnosti těchto případů však byly natolik rozdílné, že z nich nelze vyvozovat žádné obecné závěry.

Nejvyšší dávka podaná člověku byla 800 mg tolkaponu třikrát denně jak v kombinaci s levodopou, tak samostatně, v rámci jednotýdenní studie se staršími zdravými dobrovolníky. Průměrná hodnota maxima plasmatické koncentrace tolkaponu byla 30 µg/ml (ve srovnání se 3 resp. 6 µg/ml při dávce 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně tolkaponu). U těchto dobrovolníků byla zaznamenána nauzea, zvracení a závratě, především pak u osob užívajících současně levodopu.

*Léčba předávkování:* Je doporučena hospitalizace. Je indikována celková podpůrná léčba. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem přípravku nebude mít pravděpodobně hemodialýza pro pacienta větší prospěch.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Tolkapon je perorálně podávaný, selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu katechol-*O*-methyltransferáza (COMT). Jeho podání společně s levodopou a inhibitorem dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC-I) udržuje stabilnější hladiny levodopy snížením metabolismu levodopy na 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Vysoké plazmatické hladiny 3-OMD byly spojeny se sníženou terapeutickou odpovědí pacientů s Parkinsonovou nemocí na levodopu. Tolkapon výrazně snižuje tvorbu 3-OMD.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonikum, ATC kód: NO4BX01

#### *Klinická farmakologie*

Klinické studie se zdravými dobrovolníky prokázaly reverzibilní inhibici COMT z lidských erytrocytů po perorálním podání tolkaponu. Inhibice je přímo závislá na plazmatické koncentraci tolkaponu. Maximální inhibice aktivity erytrocytární COMT při dávce 200 mg tolkaponu je v průměru vyšší než 80 %. Pokud byl Tasmar podáván v dávce 200 mg třikrát denně, inhibice erytrocytární COMT byla v průměru 30 % až 45 % bez známek rozvoje tolerance.

Po vysazení tolkaponu bylo pozorováno přechodné zvýšení hladin erytrocytární COMT ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby. Klinické studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí však prokázaly, že po přerušení léčby tolkaponem nedochází k významným změnám farmakokinetiky levodopy ani terapeutické odpovědi pacientů na levodopu ve srovnání se stavem před zahájením léčby.

Společné podávání přípravku Tasmar s levodopou zvyšuje přibližně dvakrát relativní biologickou dostupnost (AUC) levodopy. To je výsledkem poklesu clearance levodopy a prodloužení jejího terminálního eliminačního poločasu ( $t_{1/2}$ ). Shrnuto, průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) levodopy zůstává nezměněna, stejně jako čas nutný k jejímu dosažení ( $t_{max}$ ). Nástup účinku tolkaponu se dostavuje po jeho prvním podání. Klinické studie se zdravými dobrovolníky i pacienty s Parkinsonovou nemocí potvrdily maximální účinnost tolkaponu v dávkách 100 – 200 mg. Tolkapon zároveň v závislosti na dávce výrazně snižoval plazmatické hladiny 3-OMD při současném podávání s levodopou/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Působení tolkaponu na farmakokinetiku levodopy je podobné u všech lékových forem levodopy/benserazidu a levodopy/karbidopy a je přitom je nezávislé na dávce levodopy, poměru levodopa/AADC-I (benserazid nebo karbidopa) nebo použití formy s řízeným uvolňováním.

#### *Klinické studie*

Dvojitě slepé placebem kontrolované klinické studie prokázaly významnou redukci "OFF" času o přibližně 20 – 30 % a podobné zvýšení "ON" času doprovázené redukcí závažnosti symptomů u pacientů s fluktuacemi léčených přípravkem Tasmar. Rovněž celkové hodnocení účinnosti přípravku provedené zkoušejícími v klinických studiích prokázalo významné zlepšení stavu pacientů.

Dvojitě slepá klinická studie srovnávala Tasmar s entakaponem u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří měli denně alespoň 3 hodiny OFF času při optimalizované léčbě levodopou. Primární výsledný ukazatel byl podíl pacientů s jedno a vícehodinovým zvýšením doby ON (viz tabulka 1).

**Tab. 1 Primární a sekundární výsledné ukazatele a retrospektivní analýza dvojité slepé klinické studie**

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	Hodnota P	95% CI
<b>Primární výsledný ukazatel</b>				
Počet (podíl) pacientů s odezvou $\geq 1$ hodin času „ON“	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Sekundární výsledný ukazatel</b>				
Počet (podíl) s mírným nebo výrazným zlepšením	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Počet (podíl) zlepšených pacientů v primárním a sekundárním výsledném ukazateli	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V terapeutických koncentracích je farmakokinetika tolkaponu lineární a nezávislá na současném podávání levodopy/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

*Absorpce:* Tolkapon je rychle absorbován, hodnota  $t_{max}$  je přibližně 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 65 %. Pokud je tolkapon podáván třikrát denně v dávce 100 mg nebo 200 mg, nedochází k jeho akumulaci. V těchto dávkách je hodnota  $C_{max}$  přibližně 3 respektive 6  $\mu\text{g/ml}$ . Potrava zpožďuje a snižuje absorpci tolkaponu, ale relativní biologická dostupnost tolkaponu podaného současně se stravou je přesto 80 % až 90 %.

*Distribuce:* Distribuční objem ( $V_{ss}$ ) tolkaponu je malý (9 l). Vzhledem k jeho silné vazbě na bílkoviny (>99,9 %) tolkapon neproniká široce do tkání. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že tolkapon se váže především na sérový albumin.

*Metabolismus/Eliminace:* Tolkapon je téměř kompletně metabolizován před jeho vyloučením, jenom velmi malý podíl (0,5 % dávky) je nalézán nezměněn v moči. Hlavní metabolickou drahou tolkaponu je konjugace na inaktivní glukuronid. Navíc je látka methylována enzymem COMT na 3-O-methyl-tolkapon a následně metabolizována cytochromy P450 3A4 a P450 2A6 na primární alkohol (hydroxylace methylové skupiny), který je následně oxidován na karboxylovou kyselinu. Redukce na předpokládaný amin, stejně jako následná N-acetylace je minoritní metabolickou drahou tolkaponu. Po perorálním podání tolkaponu je 60 % metabolitů vylučováno močí a 40 % stolicí.

Tolkapon je přípravek s nízkým poměrem vylučování (vylučovací poměr = 0,15) s průměrnou hodnotou systémové clearance kolem 7 l/h. Hodnota  $t_{1/2}$  tolkaponu je přibližně 2 hodiny.

*Snížená funkce jater:* S ohledem na riziko poškození jater, které bylo zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, je Tasmar u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými hodnotami jaterních enzymů kontraindikován. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce jater bylo prokázáno, že středně těžké poškození funkce jater jiné, než způsobené cirhózou, nemá žádný vliv na farmakokinetiku tolkaponu. U pacientů se středně těžkým cirhotickým poškozením jater však byla clearance nevázaného tolkaponu snížena téměř o 50 %. Toto snížení může tedy dvojnásobně zvýšit koncentraci nevázaného tolkaponu.

*Snížená funkce ledvin:* U pacientů s poškozením funkce ledvin nebyla farmakokinetika tolkaponu studována. Nicméně vztah renálních funkcí a farmakokinetiky tolkaponu byl studován s využitím farmakokinetických výsledků u osob, které se zúčastnily klinického zkoušení. Údaje od více než 400 pacientů potvrdily, že v širokém rozmezí hodnot clearance kreatininu (30 – 130 ml/min.) není farmakokinetika tolkaponu ovlivněna funkcí ledvin. Lze to vysvětlit skutečností, že pouze zanedbatelné množství nezměněného tolkaponu je vylučováno močí, a že hlavní metabolit tolkapon-glukuronid je vylučován jak do moče, tak do žluče (stolice).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

*Studie mutagenity a karcinogenity:* V průběhu 24 měsíční studie karcinogenity se u 3 a 5 % potkanů ve skupině se střední resp. vysokou dávkou objevily renální epiteliální tumory (adenomy nebo karcinomy). Žádné známky renální toxicity nebyly zjištěny ve studii karcinogenity u skupiny potkanů na nízké dávce tolkaponu. Ve studii karcinogenity byla zjištěna zvýšená incidence adenokarcinomů dělohy ve skupině potkanů na nejvyšší dávce tolkaponu. Studie karcinogenity u myši nebo psů ale neprokázaly podobný vliv na poškození ledvinné tkáně.

*Mutagenize:* Nebyla zjištěna jakákoliv genotoxicita tolkaponu v kompletním souboru studií na mutagenitu přípravku.

*Reprodukční toxicita:* Ve studiích se zvířaty neměl tolkapon, pokud byl podáván samostatně, žádné teratogenní ani jiné závažné účinky na plodnost.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K30

Sodná sůl karboxymetylskrobu

Monohydrát laktózy

Mastek

Magnesium-stearát

*Potah:*

Hypromelóza

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Etylcelulóza

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin

Natrium-lauryl-sulfát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

### 6.3 Doba použitelnost

5 let

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Tasmar se dodává v blistrech PVC/PE/PVDC (velikosti balení 30 a 60 potahovaných tablet) a ve skleněných lahvích (velikosti balení 30, 60 a 100 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Valeant Pharmaceuticals Ltd.  
Cedarwood, Chineham Business Park  
Crockford Lane  
Basingstoke  
Hampshire, RG24 8WD  
Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Tasmar 100 mg tablety: EU/1/97/044/001-3,7-8

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

27. srpna 1997 / 31 srpna 2004

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tasmar 200 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg tolcaponum.

Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tasmar 200 mg je oranžovo žlutá až hnědo žlutá, šestihranná, bikonvexní potahovaná tableta.

S vyraženým nápisem „TASMAR“ a „200“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

Vzhledem k tomu, že přípravek Tasmar musí být užíván pouze v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou, je informace pro předepisování těchto přípravků s levodopou také platná v případě jejich společného podávání s přípravkem Tasmar.

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tasmar je indikován v kombinaci s levodopou/benserazidem nebo levodopou/karbidopou k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s motorickými fluktuacemi, kteří neodpovídají na léčbu levodopou nebo netolerují ostatní inhibitory COMT (viz 5.1). S ohledem na riziko možného akutního fatálního poškození jater, nelze Tasmar zvažovat jako lék první volby do kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa (viz 4.4 a 4.8). Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky výrazně příznivý účinek léčby, je nutné Tasmar vysadit.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku Tasmar je omezeno na lékařský předpis a sledování lékařem, který má zkušenosti s léčbou pokročilého stádia Parkinsonovy nemoci.

#### *Dávkování*

Doporučená dávka přípravku Tasmar je 100 mg třikrát denně, vždy jako doplněk k podání kombinace levodopa/benserazid nebo levodopa/karbidopa. Pouze ve výjimečných případech, pokud předpokládané zvýšení klinického účinku převáží nad zvýšeným rizikem jaterních reakcí je možné zvýšit dávkování na 200 mg třikrát denně (viz 4.4 a 4.8). Pokud u pacienta nedochází k výraznému klinickému zlepšení onemocnění do 3 týdnů od počátku léčby, je nutné (bez ohledu na výši dávky) Tasmar vysadit. Maximální léčebnou dávku 200 mg třikrát denně není možné překročit, neboť u vyšších dávek nebylo prokázáno další zlepšení účinku.

Jaterní funkce by měly být vyšetřeny před zahájením léčby přípravkem Tasmar a poté pravidelně sledovány každé dva týdny během prvního roku léčby, každé 4 týdny v průběhu dalších 6 měsíců a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být stanoveny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté následně opakovány podle výše uvedeného časového harmonogramu (viz 4.4 a 4.8).

Léčba přípravkem Tamar by měla být také přerušena jestliže ALT (alaninamimotransferáza) a/nebo AST (aspartátaminotransferáza) překročí horní limity normálu nebo jestliže symptomy nebo příznaky naznačují náhlý výskyt hepatálního selhání (viz 4.4)

### **Úprava dávkování levodopy v průběhu léčby Tasmarem:**

Protože Tasmar snižuje míru odbourávání levodopy v těle, může při zahájení léčby Tasmarem dojít k rozvoji nežádoucích účinků způsobených zvýšenou koncentrací levodopy. V klinických studiích bylo nutné u více než 70 % pacientů snížit denní dávku levodopy, pokud jejich denní dávka levodopy byla >600 mg nebo pokud měli před zahájením léčby středně těžké nebo těžké dyskineze.

U pacientů vyžadujících snížení denní dávky levodopy, představovalo toto snížení asi 30 % celodenní dávky levodopy. Při zahajování léčby Tasmarem by měli být všichni pacienti informováni o příznacích vysoké hladiny levodopy a potřebných léčebných opatřeních v případě výskytu těchto příznaků.

### **Úprava dávkování levodopy při vysazení Tasmaru:**

Úprava dávkování levodopy po vysazení Tasmaru: Následující doporučení vycházejí z farmakologických poznatků a nebyla hodnocena v klinických studiích. Při vysazení Tasmaru v důsledku nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy by nemělo být nutné snižovat dávkování levodopy. Při vysazení Tasmaru z jiných důvodů než nežádoucích účinků vysoké hladiny levodopy může být nutné zvýšit dávkování levodopy na dávky stejné nebo vyšší než daný pacient užíval před zahájením léčby Tasmarem, především u pacientů, u kterých se po nasazení Tasmaru dávka levodopy výrazně snižovala. Ve všech případech je nutné pacienty sledovat a poučit o příznacích nedostatku levodopy a příslušných léčebných opatřeních v případě jejich výskytu. Úprava dávky levodopy je s největší pravděpodobností nutná do 1- 2 dnů po vysazení Tasmaru.

*Pacienti se zhoršenými ledvinnými funkcemi (viz 5.2):* Žádná úprava dávkování není doporučována u pacientů s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvinných funkcí, (clearance kreatininu 30 ml/min nebo vyšší).

*Pacienti s onemocněním jater (viz 4.3):* Tasmar je u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými jaterními enzymy kontraindikován.

*Starší pacienti:* Pro starší pacienty není doporučena žádná úprava dávkování.

*Děti:* Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné údaje, neměl by být přípravek Tasmar podáván dětem. Možné užití tolkaponu u dětských pacientů není popsáno.

#### *Způsob podávání*

Tasmar se užívá perorálně třikrát denně. První denní dávka Tasmaru by se měla užít spolu s první denní dávkou levodopy a další dávky přípravku by měly být podávány přibližně za 6 a 12 hodin. Tasmar se může užívat s jídlem nebo nalačno (viz 5.2).

Tablety Tasmaru jsou potahované a měly by se polykat celé, protože tolkapon má hořkou chuť.

Tasmar může být kombinován se všemi lékovými formami levodopy/benserazidu i levodopy/karbidopy (viz také 4.5).

### **4.3 Kontraindikace**

Tasmar je kontraindikován u pacientů v následujících případech:

- Doložená diagnóza onemocnění jater nebo zvýšené jaterní enzymy
- Těžké dyskineze
- Anamnéza komplexu maligního neuroleptického syndromu (MNS) a/nebo netraumatické rhabdomyolýzy nebo hypertermie.
- Přecitlivělost na tolkapone nebo na kteroukoliv další složku přípravku.
- Feochromocytom

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Léčbu přípravkem Tasmar mohou zahajovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Parkinsonovy nemoci a kteří dokáží správně posoudit poměr rizika a přínosu léčby. Tasmar lze předepsat až po důkladném předání informací a poučení pacienta o rizicích léčby.

Pokud se do tří týdnů neprojeví klinicky přesvědčivě příznivý účinek léčby, měl by být Tasmar vysazen bez ohledu na dávku.

##### Poškození jater:

S ohledem na riziko vzácného, ale potenciálně fatálního akutního poškození jater, je přípravek Tasmar indikován výhradně k léčbě pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí s hybnými fluktuacemi, reagujícími na levodopu, kteří selhávají při použití jiných inhibitorů COMT nebo je nesnášejí. Pravidelné sledování jaterních testů nedokáže spolehlivě předpovědět rozvoj fulminantní hepatitidy. Nicméně obecně se předpokládá, že včasné zjištění jaterního poškození vyvolaného podávaným přípravkem společně s jeho okamžitým vysazením zvyšuje pravděpodobnost zotavení. K poškození jater dochází nejčastěji od dokončeného prvního měsíce léčby a před dokončením 6 měsíců léčby Tasmarem. Pozdější nástup hepatitidy po osmnácti měsících léčby byl hlášen jen vzácně.

Zde je nutné také upozornit, že vyšší riziko poškození jater je u žen (viz 4.8)

**Před zahájením léčby:** Tasmar by neměl být předepsán pacientům s abnormálními jaterními testy nebo projevy poruchy funkce jater. Při předepisování Tasmaru by pacient měl být poučen o možných známkách a symptomech, které mohou být příznakem poškození jater, a o nutnosti okamžitě informovat lékaře.

**V průběhu léčby:** Jaterní funkce by měly být sledovány během prvního roku léčby pravidelně každé dva týdny, dalších 6 měsíců každé 4 týdny a poté každých 8 týdnů. V případě zvýšení dávky na 200 mg třikrát denně by měly být vyšetřeny jaterní enzymy před zvýšením dávky a poté znovu zahájeno ve výše uvedených časových intervalech. Léčba by měla být okamžitě přerušena, pokud hodnota ALT a/nebo AST překročí horní hranici normy nebo pokud se objeví příznaky a známky možného jaterního selhání (přetrvávající nevolnost, únava, letargie, anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění a bolestivost v pravém podžebří).

**Při ukončení léčby:** Pacienti, u kterých se v průběhu léčby Tasmarem objevily známky akutního poškození jater a ukončili léčbu, mají při opětovném nasazení přípravku Tasmar zvýšené riziko poškození jater. Proto se u takových pacientů obvykle opětovné nasazení přípravku Tasmar nezvažuje.

##### Neuroleptický maligní syndrom (NMS):

U pacientů s Parkinsonovou nemocí se NMS objevuje obvykle při vysazení léků zesilujících účinek dopaminergní medikace. Proto při rozvoji těchto příznaků po snížení dávky Tasmaru nebo jeho vysazení musí lékař zvažovat zvýšení dávky levodopy pro pacienta (viz 4.2).

Při léčbě Tasmarem se objevily ojedinělé případy odpovídající NMS. Příznaky se rozvinuly během léčby Tasmarem nebo krátce po jeho vysazení. NMS (neuroleptický maligní syndrom) se obvykle projevuje motorickými příznaky (rigiditou, myoklonem a tremorem), změnami duševního stavu (agitace, zmatenost, stupor a koma), zvýšenou teplotou, autonomní dysfunkcí (kolísavý krevní tlak, tachykardie) a zvýšenou koncentrací kreatinfosfokinázy v séru (CPK) v důsledku myolýzy. Diagnózu NMS je nutné zvažovat i v případech, kdy nejsou vyjádřeny všechny z výše uvedených projevů. V případě této diagnózy by měl být Tamar okamžitě vysazen a pacient by měl být pečlivě sledován.

**Před zahájením léčby:** Pro snížení rizika NMS by neměl být předepisován Tasmar pacientům s těžkými dyskinezemi nebo anamnézou NMS včetně rhabdomyolýzy nebo hypertermií (viz 4.3).

**Vyšší riziko rozvoje NMS může být u pacientů léčených kombinací léků působících na různé metabolické cesty v CNS (např. antidepresiva, neuroleptika, anticholinergika).**

*Dyskineze, nauzea a další nežádoucí účinky spojené s užíváním levodopy:* Pacienti mohou mít zvýšené nežádoucí účinky spojené s levodopou. Tyto nežádoucí účinky se většinou zmírní snížením denní dávky levodopy (viz 4.2).

*Průjem:* V klinických studiích byl zaznamenán výskyt průjmu u 16 % resp. 18 % pacientů užívajících Tasmар 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně, ve srovnání s 8 % pacientů užívajících placebo. Průjem spojený s podáváním přípravku Tasmар nastal obvykle během 2. až 4. měsíce po zahájení léčby. U 5 % respektive 6 % pacientů užívajících Tasmар 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně byl průjem důvodem k vystoupení ze studie, ve srovnání s 1 % pacientů užívajících placebo.

*Interakce s benserazidem:* Z důvodu interakce mezi vysokou dávkou benserazidu a tolkaponem (mající za následek zvýšení koncentrace benserazidu) by měl ošetřující lékař, dokud nebude k dispozici více zkušeností, sledovat výskyt případných na dávce závislých nežádoucích účinků (viz 4.5.)

*Inhibitory MAO:* Tasmар nesmí být podáván společně s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (např. fenzin, tranylcipromin). Protože kombinace inhibitorů MAO-A a MAO-B je ekvivalentní neselektivním MAO inhibitorům, tyto by neměly být podávány současně s Tasmarem a přípravky obsahujícími levodupu (viz také 4.5). Selektivní MAO-B inhibitory nesmí být podávány ve vyšších než doporučených dávkách (např. selegilin 10 mg/den) v případě současného podávání s Tasmarem.

*Warfarin:* Vzhledem k omezenému množství informací o kombinaci warfarinu a tolkaponu by v případě jejich společného podávání měly být sledovány ukazatele koagulace.

*Laktózová intolerance:* Každá tableta obsahuje 7,5 mg laktózy, toto množství pravděpodobně není dostatečné k vyvolání symptomů laktózové intolerance.

Pacienti s vzácnými dědičnými problémy laktózové nesnášenlivosti, Lapp laktózového deficitu nebo malabsorpci glukózy- galaktózy nesmí užívat tento přípravek.

*Zvláštní skupiny pacientů:* U pacientů s těžkými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je nutná zvýšená opatrnost při užívání přípravku. Nejsou k dispozici informace o snášenlivosti přípravku Tasmар u této skupiny pacientů (viz 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Nejčastějšími z těchto nežádoucích účinků jsou zvýšená dyskineze, nauzea, zvracení, bolesti v oblasti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace.

Levodopa bývá spojována s ospalostí a epizodami náhlé somnolence. Nečekaný nástup spánku během denních aktivit, v některých případech nevědomý nebo bez varovných příznaků, byl hlášen v ojedinělých případech. O možnosti těchto stavů musí být pacienti informováni a musí jim být doporučena zvýšená pozornost, pokud řídí nebo obsluhují stroje během léčby levodopou. Pacienti, u kterých se již somnolence a/nebo epizody náhlého spánku vyskytly nesmí řídit nebo obsluhovat stroje. V těchto případech může být rovněž zvážena možnost snížení dávky levodopy.

*Vazba na bílkoviny:* Ačkoli se tolkapon intenzivně váže na bílkoviny, studie *in vitro* prokázaly, že tolkapon v terapeutických koncentracích nevytěšňuje warfarin, tolbutamid, digitoxin a fenytoin z jejich vazebných míst na bílkovinách.

*Katecholáty a další přípravky metabolizované katechol-O-methyltransferázou (COMT):* Tolkapon by mohl ovlivnit farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT. Nebyly pozorovány žádné

účinky na farmakokinetiku karbidopy, která je substrátem pro COMT. Byla pozorována interakce s benserazidem, která by mohla vést ke zvýšeným hladinám benserazidu a jeho aktivního metabolitu. Velikost účinku byla závislá na dávce benserazidu. Plazmatické koncentrace benserazidu zjištěné po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-25 mg/levodopa byly ještě v rozmezí hodnot zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Na druhé straně po současném podání tolkaponu a kombinace benserazid-50 mg/levodopa by mohly být plazmatické koncentrace benserazidu zvýšeny nad úroveň koncentrací obvykle zjištěných po podání samotné kombinace levodopa/benserazid. Působení tolkaponu na farmakokinetiku jiných přípravků metabolizovaných COMT jako jsou  $\alpha$ -methyldopa, dobutamin, apomorfin, adrenalin a isoprenalin nebylo hodnoceno. Ošetřující lékař by se měl soustředit na možný výskyt nežádoucích účinků způsobených předpokládaným zvýšením plazmatických hladin těchto léků při jejich kombinaci s přípravkem Tasmar.

*Působení tolkaponu na metabolismus jiných přípravků:* Vzhledem ke své afinitě k cytochromu *CYP2C9* prokázané *in vitro*, může tolkapon interferovat s léky, jejichž clearance je závislá na této metabolické cestě, například tolbutamid a warfarin. V interakční studii tolkapon neměnil farmakokinetiku tolbutamidu. Klinicky významné interakce na cytochromu *CYP2C9* jsou proto velmi málo pravděpodobné.

Protože je v současné době pouze omezené množství informací o interakcích tolkaponu a warfarinu, je nutno monitorovat koagulační parametry, pokud jsou tyto dvě látky podávány společně.

Tolkapon nemění farmakokinetiku desipraminu i přes to, že u obou látek je glukuronidace hlavní metabolickou cestou.

*Léky zvyšující hladiny katecholaminů:* Protože tolkapon interferuje s metabolismem katecholaminů, interakce s jinými přípravky ovlivňujícími jejich hladiny jsou teoreticky možné.

Tolkapon neovlivňuje klidové ani zátěžové působení nepřímého sympatomimetika efedrinu na hemodynamické parametry nebo plazmatické hladiny katecholaminů. Protože tolkapon neovlivňuje snášenlivost efedrinu, obě tyto látky mohou být podávány současně.

Při současném podání přípravku Tasmar s kombinací levodopa/karbidopa a desipraminem nebyly zaznamenány signifikantní změny krevního tlaku, tepové frekvence ani plasmatických koncentrací desipraminu. Celkově došlo pouze k malému nárůstu počtu nežádoucích účinků. Zaznamenané nežádoucí účinky odpovídaly nežádoucím účinkům každého jednotlivého přípravku, pokud je podáván samostatně. Proto by silné inhibitory vychytávání noradrenalinu jako jsou desipramin, maprotilin nebo venlafaxin měly být podávány spolu s přípravkem Tasmar a přípravky obsahujícími levodopu pacientům s Parkinsonovou nemocí pouze se zvýšenou pozorností.

V klinických studiích, u pacientů užívajících Tasmar a přípravky obsahující levodopu, byl hlášen podobný výskyt nežádoucích účinků jako u pacientů, kterým byl současně podáván i selegilin (inhibitor MAO-B).

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

**Těhotenství:** U potkanů a králíků byla po podání tolkaponu pozorována embryofetální toxicita (viz 5.3). Možné riziko u lidí není známo.

Nejsou žádné zkušenosti z klinických studií s podáváním tolkaponu těhotným ženám. Proto by měl být Tasmar v těhotenství podán pouze v případě, že potenciální prospěch převáží možné riziko pro plod.

**Kojení:** Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno pronikání tolkaponu do mateřského mléka.

Bezpečnost tolkaponu u kojenců není známa, proto by ženy léčené přípravkem Tasmar neměly kojit.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků Tasmaru na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V klinických studiích nebylo u pacientů léčených přípravkem Tasmar zaznamenáno ovlivnění schopností řídit automobil a ovládat stroje. Pacienti by však měli být upozorněni, že samotné symptomy Parkinsonovy nemoci mohou ovlivnit jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

O Tasmaru, jako inhibitoru COMT je známo, že zvyšuje biologickou dostupnost současně podávané levodopy. Následné zvýšení dopaminergní stimulace může vést k dopaminergním nežádoucím účinkům pozorovaným po léčbě s inhibitory COMT. Pacienti léčení levodopou, u kterých se vyskytuje somnolence a/nebo epizody náhlého spánku musí být informováni o nutnosti upustit od řízení motorových vozidel nebo zapojení se do aktivit, během kterých zhoršení pozornosti může je nebo jejich okolí vystavit riziku vážných zranění nebo smrti (např. ovládaní strojů), a to až do doby, dokud takového opakované epizody a somnolence neustoupí ( viz také odstavec 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejběžnějšími nežádoucími účinky zaznamenanými u pacientů léčených přípravkem Tasmar, které se vyskytovaly častěji než u pacientů na placebo, jsou uvedeny v následující tabulce. Tasmar jako inhibitor COMT prokazatelně zvyšuje biologickou dostupnost souběžně podané levodopy. Následkem toho dochází ke zvýšené dopaminergní stimulaci a dopaminergním nežádoucím účinkům, které se vyskytují i u dalších inhibitorů COMT. Mezi ně nejčastěji patří zvýšené dyskinezy, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, synkopa, ortostatické potíže, zácpa, poruchy spánku, ospalost, halucinace. Jediným nežádoucím účinkem, který měl za následek předčasné ukončení léčby přípravkem Tasmar v klinických studiích, byl průjem (viz 4.4).

Zvýšení na více než trojnásobek horního limitu normálních (ULN) hodnot alaninaminotransferázy (ALT) se vyskytlo u 1 % pacientů léčených třikrát denně 100 mg přípravku Tasmar a u 3 % pacientů léčených třikrát denně 200 mg přípravku Tasmar. Zvýšení bylo přibližně dvakrát častěji u žen než u mužů. Ke zvýšení došlo obvykle mezi 6. až 12. týdnem po zahájení léčby a nebylo spojeno s klinickými příznaky. U přibližně poloviny případů se hladiny transamináz spontánně vrátily k bazálním hodnotám bez přerušení terapie přípravkem Tasmar. Ve zbývajících případech došlo k návratu hladin transamináz k výchozím hodnotám po přerušení terapie přípravkem Tasmar.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy těžkého poškození jater včetně smrtelných případů (viz 4.4).

V několika ojedinělých případech se po snížení dávky nebo úplném vysazení přípravku Tasmar a nebo po vysazení Tasmaru a současném snížení dávky ostatních současně podávaných dopaminergních přípravků vyskytl komplex symptomů neuroleptického maligního syndromu (viz 4.4). U malého počtu pacientů byla hlášena rhabdomyolýza v důsledku těžké dyskinezy nebo NMS.

*Změna barvy moče:* Tolcapon a jeho metabolity jsou žluté a mohou způsobit neškodné intenzivnější zbarvení moče pacienta.

Zkušenosti s přípravkem Tasmar získané v paralelních, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích u pacientů s Parkinsonovou nemocí jsou vyjádřeny v následující tabulce, která obsahuje seznam nežádoucích reakcí s potenciálním vztahem k podávání přípravku Tasmar:

Souhrn nežádoucích reakcí s možným vztahem k podávání přípravku Tasmar, s hrubou četností výskytu v placebem kontrolovaných studiích fáze III:

Třídy orgánových systémů	Výskyt*	Nežádoucí účinky	Placebo N=298 (%)	100 mg Tolcapone 3x denně N=296 (%)	200 mg Tolcapone 3x denně N=298 (%)
Gastrointestinální poruchy	Velmi častý	Nevolnost	17,8	30,4	34,9
		Anorexie	12,8	18,9	22,8
		Průjem	7,7	15,5	18,1
	Častý	Zvracení	3,7	8,4	9,7
		Zácpa	5,0	6,4	8,4
		Xerostomie	2,3	4,7	6,4
		Břišní bolesti	2,7	4,7	5,7
		Dyspepsie	1,7	4,1	3,0
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Častý	Bolesti na prsou	1,3	3,4	1,0
Infekční a parazitární onemocnění	Častý	Infekce horních cest dýchacích	3,4	4,7	7,4
Poruchy nervového systému	Velmi častý	Dyskineze	19,8	41,9	51,3
		Dystonie	17,1	18,6	22,1
		Bolesti hlavy	7,4	9,8	11,4
		Závratě	9,7	13,2	6,4
	Častý	Hypokinéza	0,7	0,7	2,7
Psychiatrické poruchy	Velmi častý	Poruchy spánku	18,1	23,6	24,8
		Přílišné snění	17,1	21,3	16,4
		mnolence	13,4	17,9	14,4
		Zmatenost	8,7	10,5	10,4
		Halucinace	5,4	8,4	10,4
Poruchy ledvin a močových cest	Častý	Zbarvení moči	0,7	2,4	7,4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Častý	Influenza	1,7	3,0	4,0
Poruchy kůže a podkoží	Častý	Zvýšené pocení	2,3	4,4	7,4
Cévní poruchy	Velmi častý	Ortostatické potíže	13,8	16,6	16,8
	Častý	Synkopa	2,7	4,1	5,0

\* Velmi častý (>1/10); častý (>1/100 <1/10); méně častý (>1/1.000 <1/100); vzácný (1/10.000 <1/1.000); velmi vzácný (<1/10.000)

#### 4.9 Předávkování

V ojedinělých případech bylo hlášeno náhodné nebo úmyslné předávkování tabletami s tolcaponem. Klinické okolnosti těchto případů však byly natolik rozdílné, že z nich nelze vyvozovat žádné obecné závěry.

Nejvyšší dávka podaná člověku byla 800 mg tolkaponu třikrát denně jak v kombinaci s levodopou, tak samostatně, v rámci jednotýdenní studie se staršími zdravými dobrovolníky. Průměrná hodnota maxima plasmatické koncentrace tolkaponu byla 30 µg/ml (ve srovnání se 3 resp. 6 µg/ml při dávce 100 mg třikrát denně resp. 200 mg třikrát denně tolkaponu). U těchto dobrovolníků byla zaznamenána nauzea, zvracení a závratě, především pak u osob užívajících současně levodopu.

*Léčba předávkování:* Je doporučena hospitalizace. Je indikována celková podpůrná léčba. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem přípravku nebude mít pravděpodobně hemodialýza pro pacienta větší prospěch.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Tolkapon je perorálně podávaný, selektivní a reverzibilní inhibitor enzymu katechol-*O*-methyltransferáza (COMT). Jeho podání společně s levodopou a inhibitorem dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC-I) udržuje stabilnější hladiny levodopy snížením metabolismu levodopy na 3-methoxy-4-hydroxy-L-fenylalanin (3-OMD).

Vysoké plazmatické hladiny 3-OMD byly spojeny se sníženou terapeutickou odpovědí pacientů s Parkinsonovou nemocí na levodopu. Tolkapon výrazně snižuje tvorbu 3-OMD.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonikum, ATC kód: NO4BX01

#### *Klinická farmakologie*

Klinické studie se zdravými dobrovolníky prokázaly reverzibilní inhibici COMT z lidských erytrocytů po perorálním podání tolkaponu. Inhibice je přímo závislá na plazmatické koncentraci tolkaponu. Maximální inhibice aktivity erytrocytární COMT při dávce 200 mg tolkaponu je v průměru vyšší než 80 %. Pokud byl Tasmar podáván v dávce 200 mg třikrát denně, inhibice erytrocytární COMT byla v průměru 30 % až 45 % bez známek rozvoje tolerance.

Po vysazení tolkaponu bylo pozorováno přechodné zvýšení hladin erytrocytární COMT ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby. Klinické studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí však prokázaly, že po přerušení léčby tolkaponem nedochází k signifikantním změnám farmakokinetiky levodopy ani terapeutické odpovědi pacientů na levodopu ve srovnání se stavem před zahájením léčby.

Společné podávání přípravku Tasmar s levodopou zvyšuje přibližně dvakrát relativní biologickou dostupnost (AUC) levodopy. To je výsledkem poklesu clearance levodopy a prodloužení jejího terminálního eliminačního poločasu ( $t_{1/2}$ ). Shrnuto, průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) levodopy zůstává nezměněna, stejně jako čas nutný k jejímu dosažení ( $t_{max}$ ). Nástup účinku tolkaponu se dostavuje po jeho prvním podání. Klinické studie se zdravými dobrovolníky i pacienty s Parkinsonovou nemocí potvrdily maximální účinnost tolkaponu v dávkách 100 – 200 mg. Tolkapon zároveň v závislosti na dávce výrazně snižoval plazmatické hladiny 3-OMD při současném podávání s levodopou/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

Působení tolkaponu na farmakokinetiku levodopy je podobné u všech lékových forem levodopy/benserazidu a levodopy/karbidopy a je přitom je nezávislé na dávce levodopy, poměru levodopa/AADC-I (benserazid nebo karbidopa) nebo použití formy s řízeným uvolňováním.

#### *Klinické studie*

Dvojitě slepé placebem kontrolované klinické studie prokázaly významnou redukci "OFF" času o přibližně 20 – 30 % a podobné zvýšení "ON" času doprovázené redukcí závažnosti symptomů u pacientů s fluktuacemi léčených přípravkem Tasmar. Rovněž celkové hodnocení účinnosti přípravku provedené zkoušejícími v klinických studiích prokázalo významné zlepšení stavu pacientů.

Dvojitě slepá klinická studie srovnávala Tasmar s entakaponem u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří měli denně alespoň 3 hodiny OFF času při optimalizované léčbě levodopou. Primární výsledný ukazatel byl podíl pacientů s jedno a vícehodinovým zvýšením doby ON (viz tabulka 1).

**Tab. 1 Primární a sekundární výsledné ukazatele a retrospektivní analýza dvojité slepé klinické studie**

	Entakapon N=75	Tolkapon N=75	Hodnota P	95% CI
<b>Primární výsledný ukazatel</b>				
Počet (podíl) pacientů s odezvou $\geq 1$ hodin času „ON“	32 (43 %)	40 (53 %)	p=0,191	-5,2;26,6
<b>Sekundární výsledný ukazatel</b>				
Počet (podíl) s mírným nebo výrazným zlepšením	19 (25 %)	29 (39 %)	p=0,080	-1,4;28,1
Počet (podíl) zlepšených pacientů v primárním a sekundárním výsledném ukazateli	13 (17 %)	24 (32 %)	NA	NA

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V terapeutických koncentracích je farmakokinetika tolkaponu lineární a nezávislá na současném podávání levodopy/AADC-I (benserazid nebo karbidopa).

*Absorpce:* Tolkapon je rychle absorbován, hodnota  $t_{max}$  je přibližně 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 65 %. Pokud je tolkapon podáván třikrát denně v dávce 100 mg nebo 200 mg, nedochází k jeho akumulaci. V těchto dávkách je hodnota  $C_{max}$  přibližně 3 respektive 6  $\mu\text{g/ml}$ . Potrava zpožďuje a snižuje absorpci tolkaponu, ale relativní biologická dostupnost tolkaponu podaného současně se stravou je přesto 80 % až 90 %.

*Distribuce:* Distribuční objem ( $V_{ss}$ ) tolkaponu je malý (9 l). Vzhledem k jeho silné vazbě na bílkoviny (>99,9 %) tolkapon neproniká široce do tkání. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že tolkapon se váže především na sérový albumin.

*Metabolismus/Eliminace:* Tolkapon je téměř kompletně metabolizován před jeho vyloučením, jenom velmi malý podíl (0,5 % dávky) je nalézán nezměněn v moči. Hlavní metabolickou drahou tolkaponu je konjugace na inaktivní glukuronid. Navíc je látka methylována enzymem COMT na 3-O-methyl-tolkapon a následně metabolizována cytochromy P450 3A4 a P450 2A6 na primární alkohol (hydroxylace methylové skupiny), který je následně oxidován na karboxylovou kyselinu. Redukce na předpokládaný amin, stejně jako následná N-acetylace je minoritní metabolickou drahou tolkaponu. Po perorálním podání tolkaponu je 60 % metabolitů vylučováno močí a 40 % stolicí.

Tolkapon je přípravek s nízkým poměrem vylučování (vylučovací poměr = 0,15) s průměrnou hodnotou systémové clearance kolem 7 l/h. Hodnota  $t_{1/2}$  tolkaponu je přibližně 2 hodiny.

*Snížená funkce jater:* S ohledem na riziko poškození jater, které bylo zaznamenáno po uvedení přípravku na trh, je Tasmar u pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými hodnotami jaterních enzymů kontraindikován. V klinické studii u pacientů s poruchami funkce jater bylo prokázáno, že středně těžké poškození funkce jater jiné, než způsobené cirhózou, nemá žádný vliv na farmakokinetiku tolkaponu. U pacientů se středně těžkým cirhotickým poškozením jater však byla clearance nevázaného tolkaponu snížena téměř o 50 %. Toto snížení může tedy dvojnásobně zvýšit koncentraci nevázaného tolkaponu.

*Snížená funkce ledvin:* U pacientů s poškozením funkce ledvin nebyla farmakokinetika tolkaponu studována. Nicméně vztah renálních funkcí a farmakokinetiky tolkaponu byl studován s využitím farmakokinetických výsledků u osob, které se zúčastnily klinického zkoušení. Údaje od více než 400 pacientů potvrdily, že v širokém rozmezí hodnot clearance kreatininu (30 – 130 ml/min.) není farmakokinetika tolkaponu ovlivněna funkcí ledvin. Lze to vysvětlit skutečností, že pouze zanedbatelné množství nezměněného tolkaponu je vylučováno močí, a že hlavní metabolit tolkapon-glukuronid je vylučován jak do moče, tak do žluče (stolice).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

*Studie mutagenity a karcinogenity:* V průběhu 24 měsíční studie karcinogenity se u 3 a 5 % potkanů ve skupině se střední resp. vysokou dávkou objevily renální epiteliální tumory (adenomy nebo karcinomy). Žádné známky renální toxicity nebyly zjištěny ve studii karcinogenity u skupiny potkanů na nízké dávce tolkaponu. Ve studii karcinogenity byla zjištěna zvýšená incidence adenokarcinomů dělohy ve skupině potkanů na nejvyšší dávce tolkaponu. Studie karcinogenity u myši nebo psů ale neprokázaly podobný vliv na poškození ledvinné tkáně.

*Mutagenize:* Nebyla zjištěna jakákoliv genotoxicita tolkaponu v kompletním souboru studií na mutagenitu přípravku.

*Reprodukční toxicita:* Ve studiích se zvířaty neměl tolkapon, pokud byl podáván samostatně, žádné teratogenní ani jiné závažné účinky na plodnost.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý)

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K30

Sodná sůl karboxymetylškrobu

Monohydrát laktózy

Mastek

Magnesium-stearát

*Potah:*

Hypromelóza

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Etylcelulóza

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin

Natrium-lauryl-sulfát

### 6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se

### 6.3 Doba použitelnost

5 let

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Tasmar se dodává v blistrech PVC/PE/PVDC (velikosti balení 30 a 60 potahovaných tablet) a ve skleněných lahvích (velikosti balení 100 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Valeant Pharmaceuticals Ltd.  
Cedarwood, Chineham Business Park  
Crockford Lane  
Basingstoke  
Hampshire, RG24 8WD  
Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Tasmar 200 mg tablety: EU/1/97/044/004-6

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

27. srpna 1997 / 31 srpna 2004

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów  
Polsko

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením ( viz Příloha I: Souhr údajů o přípravku, odstavec 4.2)

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádění léčivého přípravku registrovaného tímto rozhodnutím na trhu.

Po Periodickém rozboru bezpečnosti přípravku předloženém v říjnu 2004 v souladu s mezinárodním „datem narození“ přípravku budou Periodické rozборы bezpečnosti přípravku předkládány v souladu s požadavky na předkládání PSUR tak jak byly definovány, po udělení Rozhodnutí o registraci v souladu s Council Regulation (EEC) 2309/93, Article 22 (2). Tyto Periodické rozборы bezpečnosti přípravku budou zaměřeny na souhrnná data ve vztahu k hepatálním změnám a NMS.